

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) № de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 268 818

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 75 12448

(54) Copolymères à base d'acrylamides N-substituées, de méthacrylamides N-substituées ou d'acrylamides N,N-disubstituées, et leur procédé de préparation.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). **C 08 F 220/56.**

(22) Date de dépôt 22 avril 1975, à 13 h 52 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en Tchécoslovaquie le 23 avril 1974,
n. PV 2.879/74 aux noms de Jindrich Kopecek, Karel Ulbrich, Jiri Vacik, Jiri Strohalm,
Vladimir Chytry, Jaroslav Drobnik et Jaroslav Kalal.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 47 du 21-11-1975.

(71) Déposant : CESKOSLOVENSKA AKADEMIE VED, Institution d'État, résidant en
Tchécoslovaquie.

(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet J. Bonnet-Thirion, L. Robida et G. Foldés.

La présente invention concerne des copolymères à base d'acrylamides N-substituées, de méthacrylamides N-substituées ou d'acrylamides N,N-disubstituées et leur procédé de préparation, tel qu'il y ait séparation de phases dans les conditions de la 5 préparation. Le copolymère résultant contient des groupes réactifs, et est utilisable comme produit intermédiaire pour l'obtention de produits à activité biologique (enzymes, hormones, médicaments, etc.) fixés sur un polymère. Le procédé suivant l'invention permet, si la polymérisation est effectuée en présence de 10 composés divinyliques, l'obtention de polymères poreux utilisables comme "barrières de séparation" (membranes), ou comme corps de remplissage pour chromatographie sur gel ou par affinité.

On connaît déjà des homopolymères ou copolymères solubles d'acrylamides ou de méthacrylamides monosubstituées ou d'acrylamides N,N-disubstituées, ainsi que leurs copolymères, utilisables par exemple comme produits de remplacement du plasma sanguin (Demande de brevet tchécoslovaque PV-3992-70 et brevet tchécoslovaque 159 937, correspondant aux demandes de brevets Etats Unis S.N. 45 3082, 335 748 et 46 4033). L'un des paramètres les plus 20 importants pour ces réalisations et pour leurs applications techniques est la distribution des grossesurs des molécules du polymère utilisé. Les procédés jusqu'ici employés pour la préparation de ces polymères sont basés sur la polymérisation ou la copolymérisation en solution, suivie de la séparation du polymère par 25 un excédent d'un agent de précipitation. Pour obtenir la distribution voulue en grosseur des molécules, le polymère ainsi séparé est redissous, et soumis à une précipitation fractionnée. Toutefois, ce procédé, bien que convenant pour de petites quantités, n'est pas adapté à une production du polymère en quantités plus 30 importantes.

Si l'on introduit comme composant du copolymère un composé divinylique, on obtient un polymère tridimensionnel, utilisable pour des applications médicales ou pour des opérations de séparation (brevets tchécoslovaques 147 113, 147 152, 149 376 et certificat d'auteur tchécoslovaque 154 386, correspondant aux demandes de brevets Etats-Unis S.N. 314 213, 365 153, 281 283 et 235 427).

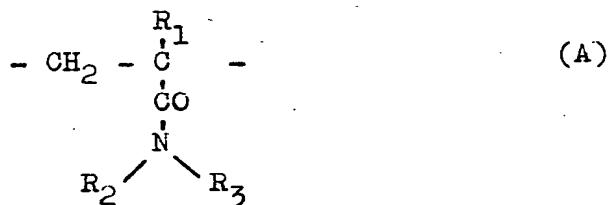
Le brevet Etats-Unis 2 801 985 décrit l'utilisation, pour la stabilisation des sols, de copolymères à base d'acrylamides. Le brevet Etats-Unis N° 2 827 397 décrit l'utilisation de ces copolymères pour l'imprégnation de surfaces de béton ou de produits 40

céramiques. Des copolymères de la N-méthylolacrylamide sont décrits dans le brevet Etats Unis 2 680 110. Le brevet Etats-Unis 3 531 525 décrit la préparation de polymères à base de N-hydroxy-alkyl-3 acrylamides. Le brevet Etats-Unis 3 314 909 décrit des 5 copolymères contenant un radical N-méthyl-carbonyle.

Un inconvénient des procédés suivant lesquels la copolymérisation est effectuée en présence d'un solvant est de conduire à la formation de gels réticulés de manière homogène, dans lesquels on ne peut modifier les caractéristiques de transport 10 que par la teneur en composants divinyliques, c'est-à-dire par la densité de réticulation du polymère résultant. Il s'ensuit des conséquences défavorables, aussi bien pour l'utilisation médicale des produits obtenus, les caractéristiques de transport des métabolites ne pouvant être modifiées dans des proportions 15 notables, que pour des opérations de séparation, par exemple au moyen de membranes, ou en chromatographie, où le facteur de passage de la substance est limité par la faiblesse du poids moléculaire.

Un autre inconvénient à noter dans le cas de la copolymérisation 20 en solution de ces produits est le faible rendement de la copolymérisation des acrylamides ou des méthacrylamides N-substituées avec des comonomères porteurs de groupes actifs, comme par exemple des esters nitrophényliques de la méthacryloyl-(glycyl)_n-glycine dans lesquels n peut aller de 0 à 4. Les procédés jusqu'à 25 présent connus ne permettent pas de préparer des copolymères activés, soit solubles, soit tridimensionnels, pour la fixation de substances à activité biologique.

Ces caractéristiques sont au contraire présentes dans des copolymères dont les monomères de base sont des acrylamides 30 N-substituées, des méthacrylamides N-substituées ou des N,N-dialkyl-acrylamides de formule générale A :



35

ces monomères de base étant associés à des comonomères X et Z et tels que :

R₁ représente - H ou - CH₃ ;

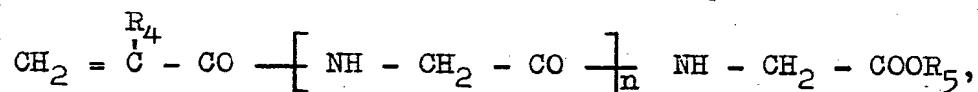
R_2 est un radical alkyle ou alcoxy-alkyle de 1 à 6 atomes de carbone, ayant dans sa chaîne de 0 à 5 groupes OH ; étant donné d'autre part que :

si $R_1 = H$, R_3 représente H ou est identique à R_2 ;

5 si $R_1 = CH_3$, R_3 représente H pour une proportion molaire de 39,9 % à 99,9 % ;

X représente dans une proportion molaire de 0,1 % à 50 % des molécules résultant de la polymérisation de composés de formule générale :

10

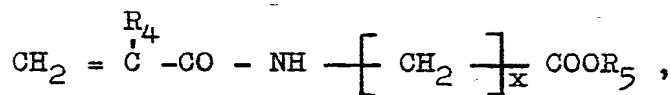


formule dans laquelle :

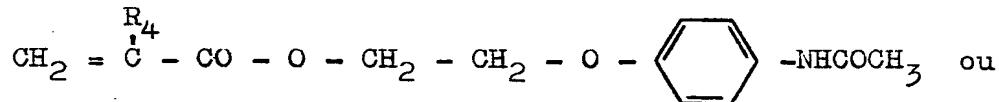
R_4 représente — H ou — CH_3 ;

15 R_5 est un reste p.nitrophénol, trichloro-2,3,5 phénol, hydroxy-8 quinoléine, N-hydroxy-succinimide ou N-hydroptthalimide; n pouvant aller de 0 à 4 ; ou des composés répondant à l'une des formules

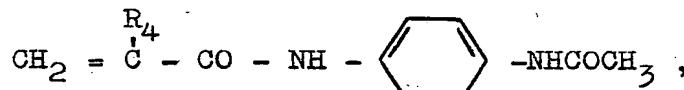
20



x pouvant aller de 2 à 10 ;



25



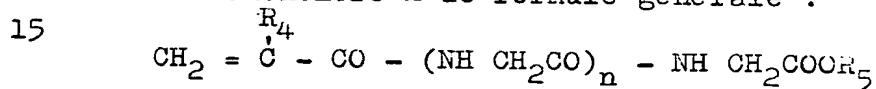
formules dans lesquelles les symboles des substituants ont les mêmes significations que précédemment ;

Z représente, dans une proportion molaire de 0 à 60 % des molécules résultant de la polymérisation de composés divinyliques comme par exemple : la bisacrylamide, la bis-méthacrylamide, des bisacrylates, le diméthacrylate d'éthylèneglycol ou de diéthylène-glycol, le diméthacrylate de diméthyl-1,4 cyclohexyle, l'héxa-méthylène bis-1,6 acrylamide, le diméthacrylate-1,6 d'hexa-méthylène, le N,N-méthylène bisacrylamide, le N,N-éthylène bis-acrylamide, le diacrylate de tétraéthylène-glycol, le diméthacrylate de tétra-éthylène-glycol, le diacrylate de tétraméthylène, le triméthacrylate de triméthylol-1,1,1, éthane, le triacrylate de triméthylol-1,1,1 propane, le triméthacrylate de tri-

-méthylol-1,1,1 propane, le diacrylate d'éthylidène, le diméthacrylate de di-isopropylène-glycol, le diméthacrylate d'éthylidène la divinyl-sulfone, la triacryloyl-perhydro-triazine.

On peut, dans le copolymère, remplacer une partie des monomères de base par un monomère contenant le groupe $\text{CH}_2 = \text{CH} <$, comme par exemple le méthacrylate d'hydroxy-2 éthyle, le mono-méthacrylate diglycolique, le monométhacrylate triglycolique, l'acrylonitrile, le méthacrylonitrile, des méthacrylamides N,N-disubstituées, des esters de l'acide méthacrylique, l'acide acrylique ou méthacrylique, le méthacrylate de diéthylamino-éthyle, la N-vinyl-pyrrolidone, etc.

Pour la formation des copolymères, on utilise avec avantage comme monomère de base la N-(hydroxy-2 propyl) méthacrylamide, avec un comonomère X de formule générale :



(formule dans laquelle les symboles des substituants ont les significations précédemment indiquées), soit en l'absence d'un composant Z, soit en utilisant comme composant Z le méthylène-bis-acrylamide ou le diméthacrylate d'éthylène.

Une caractéristique de l'invention est que les copolymères résultants contiennent des groupements porteurs de groupes susceptibles de fixer des substances biologiquement actives. Comme il résulte de la structure des composés cités plus haut, on peut, 25 en choisissant n et x, faire varier l'éloignement des groupes actifs par rapport à la surface du polymère, et agir ainsi sur la facilité de remplacement des groupes actifs par une substance biologiquement active, ainsi que sur la réactivité de la substance active ainsi fixée.

30 On peut évidemment effectuer la réaction du produit biologiquement actif sur le composé monomère actif, et préparer ainsi, par exemple, à l'état de monomère, un produit médical ou un substrat, qui sera amené à sa forme d'utilisation lors de la polymérisation.

35 Le procédé de préparation des copolymères décrits ci-dessus est caractérisé en ce que le mélange des monomères est polymérisé par voie radicalaire à une température comprise entre - 10° et + 100°C, en présence d'un initiateur de la polymérisation, dans une solution, à une concentration comprise entre 2 et 75 % d'un 40 produit à bas poids moléculaire (agent de précipitation), pour

lequel le paramètre d'interaction entre le polymère et ledit produit à bas poids moléculaire est supérieur à 0,6.

D'après une autre caractéristique du procédé de préparation des copolymères suivant l'invention, la polymérisation est effectuée en présence de 0 à 60 moles %, et de préférence de 50 moles % au plus, d'un composé divinylique, par exemple d'un bis-acrylate d'un bis-méthacrylate, d'un bis-acrylamide ou d'un bis-méthacrylamide.

La polymérisation ou la copolymérisation peuvent être effectuées en suspension aqueuse ou huileuse, par exemple suivant l'une des techniques décrites dans le certificat d'auteur tchécoslovaque n° 131 449, le brevet tchécoslovaque n° 148 828 (correspondant à la demande de brevet Etats-Unis S.N. 359 185) ou le certificat d'auteur tchécoslovaque n° 150 819 (correspondant à la demande Etats-Unis S.N. 281 288), les indications précédentes s'appliquant à la composition des gouttelettes monomères en suspension.

Dans le cas de la copolymérisation de méthacrylamides ou d'acrylamides N-substituées, en l'absence de composants divinyliques, le polymère se sépare pendant toute l'opération de polymérisation. Le polymère résultant a une courbe de distribution étroite, ce qui permet son emploi dans un médicament, pour la fixation de substances à activité biologique.

Si la copolymérisation est effectuée en présence de composés divinyliques, on obtient, suivant les proportions relatives des composants initiaux, des polymères ou des copolymères hétérogènes réticulés à trois dimensions, dont on peut faire varier la porosité dans des limites étendues, par modification soit des rapports entre les monomères à copolymériser, soit du rapport entre le composé à faible poids moléculaire (agent de précipitation) et le mélange des monomères. On peut ainsi obtenir des polymères adaptés aux diverses applications, par exemples des polymères pour implants, avec des valeurs diverses pour l'intensité et la vitesse de développement du tissu formé, ou pour formation de "barrières de séparation" comme des membranes obtenues par une polymérisation effectuée entre deux plaques dont l'écart est maintenu par des cales.

Des corps de remplissage pour chromatographie peuvent être obtenus, soit par broyage d'un polymère convenablement déshydraté (par exemple par lyophilisation), préparé par le procédé décrit ci-dessus, soit par polymérisation en suspension, comme il est

décrit par exemple dans les brevets tchécoslovaques 131.449, 148.828 ou dans la demande de brevet tchécoslovaque 150.819.

Dans tous les cas, le monomère de base est une N-alkyl acrylamide, une N-alkyl-méthacrylamide, ou une N, N-dialkyl acrylamide dans lesquelles le radical alkyle contient de 1 à 6 atomes de carbone et peut porter de 0 à 3 groupes CH. Il peut aussi être une association de plusieurs de ces monomères.

Une partie du monomère de base peut, dans une proportion allant jusqu'à 25 moles %, être remplacée par un autre comonomère 10 contenant le groupe $\text{CH}_2 = \text{C} \backslash$, comme par exemple le méthacrylate d'hydroxy-2 éthyle, le monométhacrylate de diglycol, le monométhacrylate de triglycol, le nitrile acrylique, le nitrile méthacrylique, un méthacrylamide N, N-disubstitué, un ester métnacrylique, l'acide acrylique ou méthacrylique, le méthacrylate de diéthylamiho-éthyle, la N-vinyl pyrrolidone, etc.

Le composant à faible poids moléculaire (agent de précipitation) amenant la séparation des phases au cours de la copolymérisation est par exemple l'acétone, le toluène, l'acetonitrile, l'hexane, l'éther diéthylique, l'éther dibutylique, le dioxanne, un mélange d'alcool laurylique et de cyclohexanol, etc.

Pour amorcer la polymérisation, on peut utiliser les initiateurs habituels de polymérisation radicalaire comme des dérivés azo, les peroxydes de diacyles ou les initiateurs Redox, comme le système aminotertiaire-peroxyde de benzoyle, en particulier dans le cas de substances aisément décomposables ou susceptibles de réagir à haute température avec le groupe -OH de l'hydroxy-alkyle lié à l'atome amidique d'azote du comonomère. La polymérisation est effectuée à une température comprise entre -10° et + 100° C.

Si la polymérisation doit être effectuée en suspension huileuse, on utilise avec avantage une huile de paraffine, de ricin ou de silicone.

L'invention va être exposée plus en détail sur des exemples, qui ne doivent pas être considérés comme limitatifs.

Exemple 1

On introduit dans une ampoule de verre des quantités pesées : 35 3 g de N-(hydroxy-2-propyl) méthacrylamide, 0,35 g de l'ester nitrophénylique de la méthacryloyl - glycyl-glycine, 0,34 g du dinitrile de l'acide azo-isobutyrique, et 35,5 g d'acétone. On chasse l'oxygène dissous en faisant passer dans le mélange un courant d'azote. On scelle l'ampoule et on polymérisé à la températu-

re de 50°C. Au bout de 8 heures, on sépare sur un filtre de verre fritté le polymère précipité, on lave à l'acétone et on séche. Le rendement est de 72 %. La teneur molaire en ester nitrophénylique de la N-méthacryloyl-glycyl-glycine est de 5,0 % dans le mélange monomère et de 5,3 % dans le polymère. Les analyses sont effectuées par spectrométrie dans l'U.V.

Exemple 2

Cet exemple montre que le copolymère obtenu conformément à l'exemple 1 ne peut pas être obtenu par la méthode classique de polymérisation en solution.

On introduit dans une ampoule de verre 6 g de N-(hydroxy-2 propyl) méthacrylamide, 0,71 g d'ester nitrophénylique de la N-méthacryloyl-glycyl-glycine, 0,10 g du dinitrile de l'acide azo-isobutyrique, et 18 g de diméthyl-formamide. On chasse l'oxygène dissous en faisant passer un courant d'azote. On scelle l'ampoule et on polymérise 16 heures à 60°C. La polymérisation terminée, le polymère est précipité par un excès d'acétone, séparé sur verre fritté et séché. Le rendement de polymérisation est de 1 % en poids par rapport au mélange monomère, donc 70 fois plus faible que suivant le procédé de l'invention.

Exemple 3

On introduit dans une ampoule de verre 3 g de N-(hydroxy-2 propyl) méthacrylamide, 0,5 g de p.acétaminophénol méthacrylamide, 0,2 g de peroxyde de dibenzoyle, 0,2 g de triéthanolamine et 50 g d'acétone. Après avoir fait passer un courant d'azote, on ferme l'ampoule et on polymérise 24 heures à 10°C. Le polymère précipité est séparé sur verre fritté, redissous dans le méthanol et précipité par l'acétone. Le rendement est de 68 %.

Exemple 4

On introduit dans une ampoule 5 g de N-(hydroxy-2 propyl) méthacrylamide, 0,3 g de l'estér de N-hydroxy-succinimide de l'acide ϵ -amino caproïque, 0,2 ml de percarbonate de di-isopropyle et 50 g d'acétone. On polymérise à 40°C pendant 16 heures. Le polymère obtenu est essoré, lavé et séché. Il est utilisé comme support de substances à activité biologique porteuses de groupes amino.

Exemple 5

On polymérise à 60°C pendant 12 heures, en ampoule de verre scellée : 30 g de N-(hydroxy-2 propyl) méthacrylamide, 4,2 g de l'estér diméthylique de l'acide azo-isobutyrique, 3,5 g de l'ester

nitrophénylique de la N-méthacryloyl-diglycyl-glycine et 450 ml d'acétone. Le rendement est de 70,8 %.

Exemple 6

On pèse dans une ampoule de verre 2 g de N-(hydroxy-2 propyl) méthacrylamide, 0,5 g de l'éster nitrophénylique de l'acide ϵ -aminocaproïque, 0,2 g de diméthacrylate d'éthylène, 0,1 g du dinitrile de l'acide azo-isobutyrique et 8 g d'acétone. Après passage d'un courant d'azote, l'ampoule est fermée et le mélange est polymérisé 6 heures à 50. $^{\circ}$ C. On obtient un copolymère réticulé tridimensionnel macroporeux spongieux.

Exemple 7

On prépare une barrière de séparation en forme de membrane par un procédé analogue à celui de l'exemple 4, mais en remplaçant le N-(hydroxy-2 propyl)-méthacrylamide par le N-éthyl méthacrylamide. La polymérisation est effectuée entre deux plaques planes et parallèles de polypropylène.

Exemple 8

On polymérise à 25 $^{\circ}$ C pendant 10 heures un mélange de : 1 g de N,N-diéthyl acrylamide, 0,25 g de méthacryloyl-diglycyl-glycine 20 0,1 g de peroxyde de dibenzoyle, 0,1 g de triéthylamine, 2 g d'hexane et 2 g d'éther diéthylique. Le polymère résultant est essoré et séché. Les groupes carboxyles sont convertis en esters nitrophéniques par une réaction semblable de polymérisation avec le nitrophénol. Le copolymère ainsi modifié est activé. Il peut 25 être mis en réaction avec des substances à activité biologique.

Exemple 9

On polymérise pendant 12 heures à 45 $^{\circ}$ C, en atmosphère inerte entre deux plaques de polypropylène un mélange de 10 g de N-éthyl acrylamide, 1 g de N-butyl acrylamide, 1 g de l'ester de N-hydroxy-30 succinimide de l'acide N-méthacryloyl- ω -amino-pélargonique, 3 g de méthacrylate de tétraglycol, 0,7 g de percarbonate de di-isopropyle et 50 g d'éther dibutylique. La membrane ainsi obtenue convient comme support de substances à activité biologique.

Exemple 10

35 On polymérise pendant 10 heures à 55 $^{\circ}$ C, dans une ampoule de verre en atmosphère inerte un mélange de : 5 g de N(hydroxy-2 propyl)-méthacrylamide, 1 g de N-propyl méthacrylamide, 1 g de N,N-diméthyl méthacrylamide, 6 g d'acrylate d'acétamino-phénoxy-éthyle, 5 g de méthacrylate de triméthylol-propane, 35 g d'acéto-ne et 0,65 g de percarbonate de di-isopropyle. On obtient un copo-

lymère macroporeux.

Exemple 11

Le produit obtenu suivant l'exemple 8 est lavé à l'éthanol, séché et broyé. Le polymère est passé au tamis. La fraction comprise entre 20 et 40 μ est utilisée au remplissage de colonnes de chromatographie.

Exemple 12

Dans un ballon à trois tubulures muni d'un agitateur rotatif à grande vitesse, on introduit 9 g de N-(hydroxy-2 propyl)-méthacrylamide, 10 g d'acétaminophényl-méthacrylamide, 1 g de triméthacrylate de triméthylol-propane, 0,2 g de percarbonate de di-isopropyle et 190 ml de toluène. On polymérise pendant 2 heures à 80° C. Le polymère résultant est sous forme de fines particules sphériques de 20 μ de diamètre. Il est essoré, lavé à l'acétone sur le filtre de verre fritté, séché. Après tamisage, il peut être utilisé comme matériau chromatographique pour chromatographie par affinité.

Exemple 13

Par le procédé de l'exemple 12, on polymérise un mélange de : 20 8 g de N-(hydroxy-2 propyl)-méthacrylamide, 0,06 g de l'ester N-hydroxysuccinimidique de l'acide ω -amino-pélargonique, 1 g de diméthacrylate de tétraéthyléne glycol, 0,2 g de percarbonate de di-isopropyle et 190 ml de toluène. Le polymère obtenu convient comme matériau de remplissage pour chromatographie gazeuse.

Exemple 14

On polymérise par le procédé de l'exemple 12 un mélange de : 8 g de N-(hydroxy-2 propyl)-méthacrylamide, 0,8 g de l'ester nitrophénylique de la méthacryloyl-glycine, 1 g de triméthacrylate de triméthylol-propane, 0,2 g de percarbonate de di-isopropyle et 180 ml de toluène. On obtient un copolymère activé propre à la fixation de substance biologiquement actives.

Exemple 15

On chauffe à 80°C pendant 4 heures, en atmosphère inerte et sous agitation énergique un mélange de 600 ml d'huile de paraffine, 35 7 g de méthacrylate polycytique, 2 g d'ester diméthylélique d'acide azo-isobutyrique, 140 g de N-(hydroxy-2 propyl)-méthacrylamide, 30 g de l'ester hydroxy-8 quinoléique de la méthacryloyl-triglycyl-glycine et 10 g de diméthacrylate de triéthylène-glycol. On sépare par filtration le polymère obtenu, on le lave à l'acétone et à 40 l'éther et on le sèche. Il est sous forme de particules sphériques

de 30 à 70 microns, convenant au remplissage de colonnes de chromatographie.

Exemple 16

On polymérisé par le procédé de l'Exemple 15 un mélange de :
 5 5.600 ml d'huile de paraffine, 7 g de méthacrylate polycétylique,
 2 g d'ester diméthylique de l'acide azo-isobutyrique, 140 g de
 N-éthyl acrylamide, 40 g d'ester N-hydroxy-phtalimidique de l'
 acide ω -aminobutyrique et 12 g de diméthacrylate de diéthylène-
 glycol. On obtient un échangeur de cations faiblement acide.

Exemple 17

On polymérisé pendant 5 heures à 60°C, en agitant énergiquement, un mélange formé, en poids de : 50 p. de N, N-diéthyl acrylamide, 20 p. d'acrylonitrile, 20 p. de l'ester trichloro-2, 3, 5 phénylique de l'acide méthacryloyl- ϵ -aminocaproïque, 30 p. de 15 diméthacrylate de diéthylèneglycol, 100 p. de cyclohexanol, 10 p. d'alcool laurylique, 2 p. de percarbonate de di-isopropyle, 600 p. d'eau et 6 p. de polyvinyl-pyrrolidone. Le polymère en suspension obtenu est essoré, lavé à l'alcool méthylique, séché et fractionné par tamisage. Les différentes fractions sont employées comme 20 garnissage de colonnes chromatographique.

Exemple 18

On polymérisé comme à l'Exemple 17 un mélange formé, en poids de : 45 p. de N-éthyl acrylamide, 10 p. de l'ester nitro-phénylique de la méthacryloyl-tétraglycyl-glycine, 25 p. de 25 méthylène-bisacrylamide, 100 p. de cyclohexanol, 10 p. d'alcool laurylique, 2 p. de dinitrile de l'acide azo-isobutyrique, 600 p. d'eau et 6 p. de polyvinyl pyrrolidone.

Exemple 19

On opère comme à l'Exemple 18, à la différence que les 15 p. 30 de N-éthyl acrylamide sont remplacées par 20 p. de méthacrylate de butyle.

Exemple 20

On opère comme à l'Exemple 4 ; mais en remplaçant le N-(hydroxy-2 propyl) méthacrylamide par le monométhacrylate de triéthyl-35 ne-glycol.

Exemple 21

On opère comme à l'Exemple 17, mais en remplaçant l'acrylonitrile par le méthacrylate d'hydroxy-2 éthyle.

Exemple 22

40 On opère comme à l'Exemple 17 ; mais en remplaçant l'acrylo-

nitrile par le N,N-diméthyl méthacrylamide.

Exemple 23

On introduit dans une ampoule : 20 g de N-(hydroxy-2 propyl) méthacrylamide, 9 g de monométhacrylate de triglycol, 4 g de 5 dinitrile de l'acide azo-isobutyrique, 3,5 g de l'ester nitro-phénylique de la méthacryloyl-diglycyl-glycine et 450 ml d'acétone. On fait passer un courant d'azote, on ferme l'ampoule et on polymérise 12 heures à 55°C. Le polymère résultant est essoré, lavé et séché. Il convient pour la fixation de substances biologiquement actives porteuses de groupes amino.

Exemple 24

On polymérise pendant 6 heures à 40°C en agitant énergiquement un mélange formé, en poids, de : 50 p. de N-(hydroxy-2 propyl) méthacrylamide, 18 p. de méthacrylonitrile, 20 p. de l'ester trichloro-2,3,5 phénylique de l'acide méthacryloyl ε - aminocaproïque, 30 p. de méthylène-bisacrylamide, 100 p. de cyclohexanol, 10 p. d'alcool laurylique, 4 p. de percarbonate de di-isopropyle, 600 p. d'eau et 6 p. de polyvinyl-pyrrolidone. Le copolymère en suspension obtenu est essoré, lavé à l'acétone et 20 fractionné par tamisage.

Exemple 25

On opère comme à l'exemple 24, mais en remplaçant le méthylène-bisacrylamide par le diméthacrylate d'éthylène.

Exemple 26

25 On polymérise comme à l'exemple 15 un mélange de 600 ml d'huile de paraffine, 7 g de polyvinyl-pyrrolidone, 3 g de dinitrile de l'acide azo-isobutyrique, 57 g de N-(hydroxy-2 propyl) méthacrylamide, 0,5 g de l'ester nitrophénylique de la méthacryloyl-glycyl-glycine et 118 g de diméthacrylate d'éthylène.

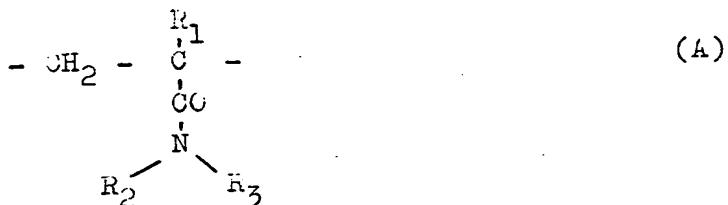
30 Les produits suivant l'invention sont utilisables comme produits intermédiaires, solubles ou non solubles, pour la fixation de substances à activité biologique. Ils peuvent être employés, soit à l'état de solutions, soit sous forme de membranes, soit sous forme de particules sphériques pour le garnissage de colonnes chromatographiques.

3AD ORIGINAL

REIVENDICATIONS

1. Copolymères obtenus à partir de monomères de base pouvant être des acrylamides N-substitués, des méthacrylamides N-substitués ou des acrylamides N,N-disubstitués de formule générale :

5



10 caractérisés en ce que lesdits monomères de base sont associés à des comonomères X et Z, et tels que :

R₁ représente -H ou -CH₃ ;

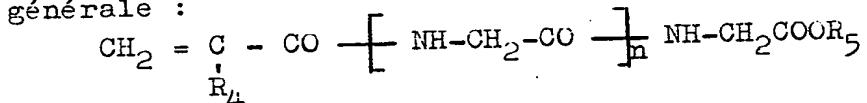
R₂ est un radical alkyle ou alcoxy-alkyle de 1 à 6 atomes de carbone, ayant dans sa chaîne de 0 à 3 groupes OH ;

15 étant donné d'autre part que :

si R₁ = H, R₃ représente H ou est identique à R₂ ;

si R₁ = CH₃, R₃ représente H pour une proportion molaire de 39,9 % à 99,9 % ;

X représente dans une proportion molaire de 0,1 % à 50 % des molécules résultant de la polymérisation de composés de formule générale :

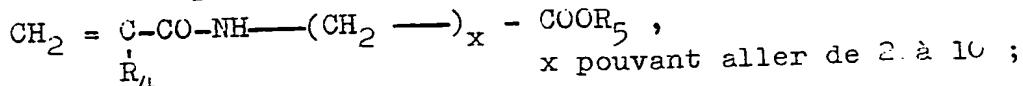


formule dans laquelle :

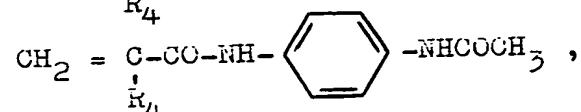
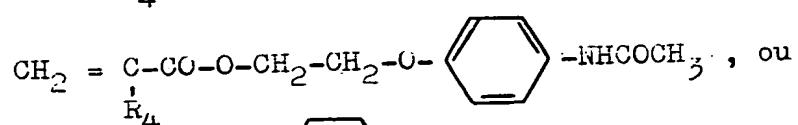
R₄ représente -H ou -CH₃ ;

25 R₅ est un reste p.nitrophénol, trichloro-2,5,5 phénol, hydroxy-8 quinoléine, N-hydroxy-succinimide ou N-hydroptalimide ; n pouvant aller de 0 à 4 ;

ou de composés répondant à l'une des formules



30



55 formule dans lesquelles les symboles des substituants ont les mêmes significations que précédemment ;

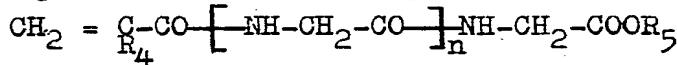
Z représente, dans une proportion molaire de 0 à 50 % des molécules résultant de la polymérisation de composés divinyliques comme par exemple : la bisacrylamide, la bis-méthacrylamide, des bis-acrylates, le diméthacrylate d'éthylène-glycol ou de diéthylène-glycol, le diméthacrylate de diméthyl-1,4 cyclohexyle, l'hexa-méthylène bis-1,6 acrylamide, le diméthacrylate-1,6 d'hexaméthylène, le N,N-méthylène bisacrylamide, le N,N-éthylène bisacrylamide, le diacrylate de tétraéthylène-glycol, le diméthacrylate de tétra-éthylène-glycol, le diacrylate de tétraméthylène, le triméthacrylate de triméthylol-1,1,1 éthane, le triacrylate de triméthylol-1,1,1 propane, le triméthacrylate de triméthylol-1,1,1 propane, le diacrylate d'éthylidène, le diméthacrylate de di-isopropylène-glycol, le diméthacrylate d'éthylidène, la divinyl-sulfone, la triacryloyl-perhydro-triazine.

15 2. Copolymères suivant la revendication 1, caractérisés en ce qu'une partie du monomère de base dans le copolymère est remplacée par un monomère contenant le groupe $\text{CH}_2 = \text{CH} \equiv$ et choisi dans le groupe formé par le méthacrylate d'hydroxy-2 éthyle, le monométhacrylate diglycolique, le monométhacrylate triglycolique, 20 l'acrylonitrile, le méthacrylonitrile, les méthacrylamides N,N-disubstitués, les esters de l'acide méthacrylique, l'acide acrylique, l'acide méthacrylique, le méthacrylate de diéthylamino-éthyle et la N-vinyl-pyrrolidone.

3. Copolymère suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le monomère de base est le N-(hydroxy-2 propyl) méthacrylamide.

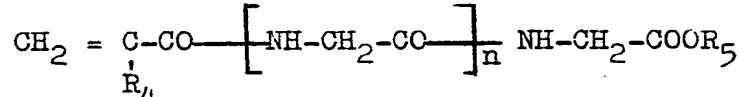
4. Copolymère suivant la revendication 2, caractérisé en ce que le monomère de base est le N-(hydroxy-2 propyl)méthacrylamide.

5. Copolymère suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le monomère de base est le N-(hydroxy-2 propyl) méthacrylamide en ce que le constituant X peut être représenté par la formule



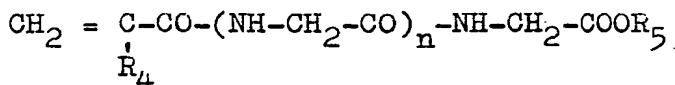
dans laquelle les symboles des substituants ont les significations indiquées plus haut, Z étant absent.

35 6. Copolymère suivant la revendication 2, caractérisé en ce que le monomère de base est le N-(hydroxy-2 propyl) méthacrylamide, en ce que le constituant X peut être représenté par la formule :



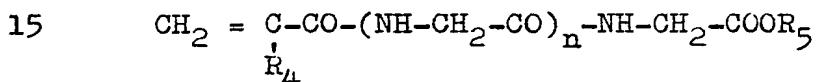
dans laquelle les symboles des substituants ont les significations indiquées plus haut, Z étant absent.

7. Copolymère suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le monomère de base est le N-(hydroxy-2 propyl) méthacrylamide, en ce que le constituant X peut être représenté par la formule :



dans laquelle les symboles des substituants ont les significations indiquées plus haut, Z étant le méthylène-bisacrylamide, le méthylène-bisméthacrylamide, ou le diméthacrylate d'éthylène.

8. Copolymère suivant la revendication 2, caractérisé en ce que le monomère de base est le N-(hydroxy-2 propyl) méthacrylamide en ce que le constituant X peut être représenté par la formule :



dans laquelle les symboles des substituants ont les significations indiquées plus haut, le constituant Z étant le diméthacrylate d'éthylène.

20 9. Procédé de préparation de copolymères suivant la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on effectue une polymérisation radicalaire dans une solution de teneur comprise entre 2 % et 75 % d'une substance à faible poids moléculaire (agent de précipitation), le paramètre d'interaction entre le polymère et ladite substance à faible poids moléculaire étant supérieur à 0,6, à une température comprise entre -10°C et + 100 °C.

10. Procédé de préparation suivant la revendication 9, caractérisé en ce que la polymérisation est effectuée en suspension aqueuse ou huileuse.

BAD ORIGINAL

BLANK PAGE